

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Application of.: Zambrana, J., *et al.*
Serial No: **10/522,697**
Filed: 27 January 2005
Title: NOVEL DERIVATIVES OF CYCLOALCANODIONES,
METHOD FOR THE PRODUCTION THEREOF AND THEIR
PHARMACOLOGICAL APPLICATIONS.
Group Art Unit: 1626
Examiner: Jason Michael Nolan
Confirmation No: 1882
Attorney Docket: **6102-000042/US/NP**
Client Ref. No. CEPA I

Spanish Patent No. ES 2154605 A1 describes benzimidazol-arylpiperazine mixed derivatives having a general Formula (I) defined therein and their method of preparation. The derivatives are described as having an affinity for serotoninergetic receptor 5-HT_{1a} and 5-HT₃, and are said to be useful for CNS disorders.



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ Número de publicación: **2 154 605**

⑫ Número de solicitud: 009902042

⑬ Int. Cl. 7: C07D 451/04

C07D 235/14

A61K 31/46

A61K 31/4184

A61P 25/00

⑭

SOLICITUD DE PATENTE

A1

⑮ Fecha de presentación: 14.09.1999

⑯ Fecha de publicación de la solicitud: 01.04.2001

⑰ Fecha de publicación del folleto de la solicitud: 01.04.2001

⑱ Solicitante/s: **UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**
Rectorado Avenida de Séneca, 2
28040 Madrid, ES

⑲ Inventor/es: López Rodríguez, María Luz;
Tejada Cazorla, Ignacio D.;
Morcillo Ortega, María José;
Benhamu Salama, Bellinda y
Ramos Atance, José Antonio

⑳ Agente: No consta

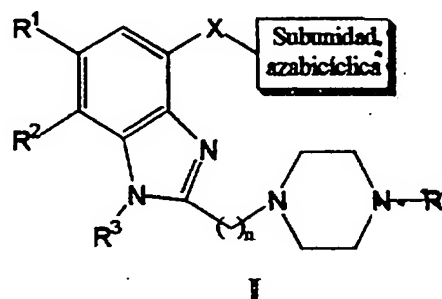
㉑ Título: **Nuevos derivados mixtos de bencimidazol-arilpiperazina con afinidad por los receptores serotoninérgicos 5-HT_{1A} y 5-HT₃.**

㉒ Resumen:

Nuevos derivados mixtos de bencimidazol-arilpiperazina con afinidad por los receptores serotoninérgicos 5-HT_{1A} y 5-HT₃.

La presente invención trata de nuevos compuestos de fórmula general I donde X es un grupo amido, tioamido, éster, cetona, hidroximetilo; R¹ es hidrógeno, halógeno, alquilo, alcoxi; R² es hidrógeno, nitro, amino; R³ es hidrógeno, alquilo; R⁴ es alquilo, arilo, heteroarilo; n es igual a 1-4; y la subunidad azabicclica es azabicclo[x.y.z]alquilo.

Se describen los métodos de preparación de dichos compuestos, los cuales presentan afinidad por los receptores serotoninérgicos 5-HT_{1A} y 5-HT₃ lo que indica su interés desde el punto de vista terapéutico para el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central (SNC).



ES 2 154 605 A1

DESCRIPCION

Nuevos derivados mixtos de bencimidazol-arilpiperazina con afinidad por los receptores serotoninérgicos 5-HT_{1A} y 5-HT₃.

La presente invención trata de nuevos compuestos de fórmula general I donde X es un grupo amido, tioamido, éster, cetona, hidroximetilo; R¹ es hidrógeno, halógeno, alquilo, alcoxi; R² es hidrógeno, nitro, amino; R³ es hidrógeno, alquilo; R⁴ es alquilo, arilo, heteroarilo; n es igual a 1-4; y la subunidad azabiccíclica es azabicciclo[x.y.z]alquilo.

Se describen los métodos de preparación de dichos compuestos, los cuales presentan afinidad por los receptores serotoninérgicos 5-HT_{1A} y 5-HT₃ lo que indica su interés desde el punto de vista terapéutico para el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central (SNC).

Antecedentes

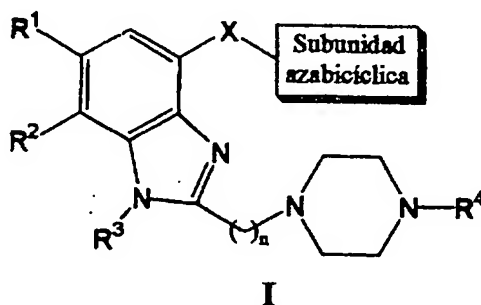
Dentro de la heterogénea superfamilia de los receptores serotoninérgicos, un gran foco de atención actual lo constituye el estudio de ligandos con afinidad por el receptor 5-HT₃. En los últimos años dos áreas han recibido una particular atención: la acción antiemética de los antagonistas 5-HT₃ en los tratamientos de quimioterapia con drogas citotóxicas (Bunce, K.; Tyers, M.; Beranek, P. *Trends Pharmacol. Sci.* 1991, 12, 46; Veyrat-Follet, C.; Farinotti, R.; Palmer, J.L. *Drugs* 1997, 53, 206) y su aplicación terapéutica en el tratamiento de trastornos psiquiátricos, tales como ansiedad, esquizofrenia, psicosis, drogodependencia y trastornos cognitivos (King, F.D.; Jones, B.J.; Sanger, G.J.; Eds. *5-Hydroxytryptamine-3 Receptor Antagonists*. CRC Press: Boca Raton, 1994; Greenshaw, A.J. *Trends Pharmacol. Sci.* 1993, 14, 265; Greenshaw, A.J.; Silverstone, P.H. *Drugs* 1997, 53, 20; Bloom, F.E.; Morales, M. *Neurochem. Res.* 1998, 23, 653). Recientemente, se ha identificado una nueva clase de antagonistas 5-HT₃ derivados del bencimidazol (WO97/35360. López-Rodríguez, M.L.; Morcillo, M.J.; Benhamú, B.; Riaguas, M.D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1996, 6(11), 1195), los cuales han mostrado actividad ansiolítica en diversos ensayos farmacológicos.

Por otro lado, existen numerosos antecedentes que indican que los agentes que presentan afinidad por el receptor 5-HT_{1A} están involucrados en el control de la ansiedad y de la depresión (Gerhardt, C.C.; van Heerikhuizen, H. *Eur. J. Pharmacol.* 1997, 334, 1). Estudios de relación estructura-actividad realizados en los últimos años con nuevos ligandos 5-HT_{1A} derivados de arilpiperazina han permitido optimizar la afinidad por dicho receptor (WO96/06846. López-Rodríguez, M.L.; Morcillo, M.J.; Rosado, M.L.; Benhamú, B.; Sanz, A.M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1996, 6, 689; López-Rodríguez, M.L.; Rosado, M.L.; Benhamú, B.; Morcillo, M.J.; Sanz, A.M.; Orensanz, L.; Beneytez, M.E.; Fuentes, J.A.; Manzanares, J. *J. Med. Chem.* 1996, 39, 4439; Beneytez, M.E.; López-Rodríguez, M.L.; Rosado, M.L.; Morcillo, M.J.; Orensanz, L.; Fuentes, J.A.; Manzanares, J. *Eur. J. Pharmacol.* 1998, 344, 127). En base a estos resultados y con objeto de obtener nuevos ansiolíticos, hemos diseñado y sintetizado unos nuevos derivados mixtos de bencimidazol-arilpiperazina incorporando en una misma molécula los elementos estructurales de los farmacóforos 5-HT_{1A} y 5-HT₃. Algunos de estos derivados han resultado ser ligandos mixtos 5-HT_{1A}/5-HT₃, lo que constituye una interesante alternativa a los fármacos comercializados hasta el momento para el tratamiento de la ansiedad.

Descripción

La presente invención se refiere a nuevos derivados de bencimidazolarilpiperazina, los cuales han mostrado afinidad por los receptores serotoninérgicos 5-HT_{1A} y 5-HT₃.

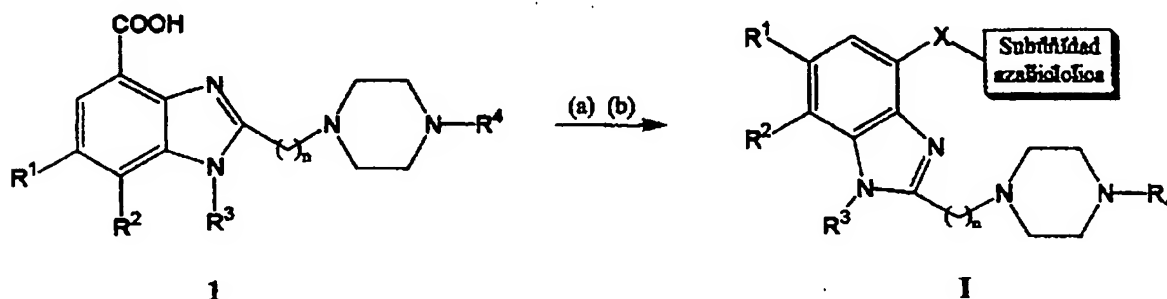
Los nuevos compuestos se representan mediante la fórmula general I:



donde X es un grupo amido, tioamido, éster, cetona, hidroximetilo; R¹ es hidrógeno, halógeno, alquilo, alcoxi; R² es hidrógeno, nitro, amino; R³ es hidrógeno, alquilo; R⁴ es alquilo, arilo, heteroarilo; n es igual a 1-4; y la subunidad azabíclica es azabíclo[x.y.z]alquilo.

Los compuestos de estructura general I se han sintetizado por tratamiento del ácido 1 con 1,1'-carbonildiimidazol (CDI) y posterior reacción de la imidazolidina intermedia con la diamina o aminoalcohol correspondiente, en presencia de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) y *N,N*-dimetilformamida anhidra (DMF) como disolvente de la reacción (Esquema I). Por tratamiento de las amidas I (X= CONH) con el reactivo Lawesson, se han obtenido las tioamidas correspondientes (X= CSNH).

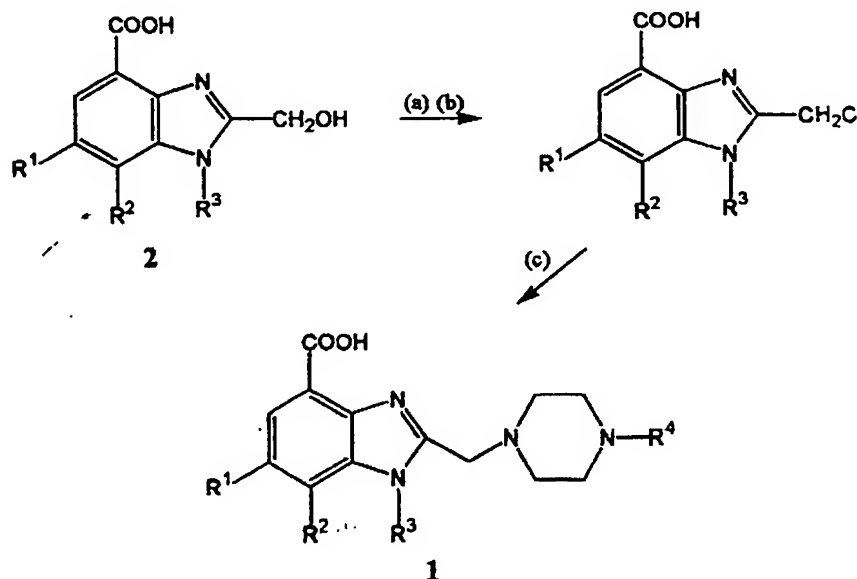
Esquema I



Reactivos: (a) CDI, DMF, N₂; (b) diamina o aminoalcohol, DBU, DMF, N₂.

La síntesis de los ácidos benzimidazolecarboxílicos 1 (n= 1) se ha llevado a cabo por reacción del correspondiente hidroximetilderivado 2 con cloruro de tionilo, seguido de hidrólisis ácida y posterior tratamiento con la piperazina correspondiente, en presencia de trietilamina y acetonitrilo como disolvente (Esquema II).

Esquema II

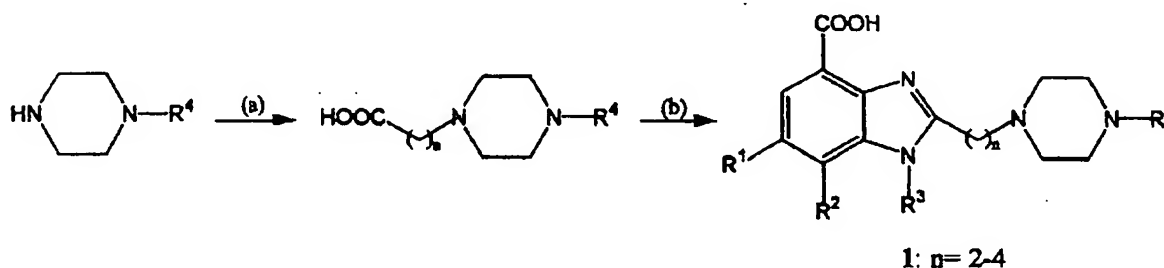


Reactivos: (a) SOCl₂; (b) HCl/H₂O; (c) HN(R⁴)/CH₃CN, Et₃N.

Los hidroximetilderivados 2 se sintetizan a partir de la 2-metil-6-nitroanilina. A modo de ejemplo, el ácido 2-hidroximetil-4-benzimidazolecarboxílico se ha obtenido siguiendo la ruta sintética descrita por Jones, J.B.; Taylor, K. E. *Can. J. Chem.* 1977, 55, 1653.

Los ácidos bencimidazolcarboxílicos 1 ($n = 2-4$) se han sintetizado por reacción de la piperazina convenientemente sustituida con el ácido halogenado correspondiente, en presencia de trietilamina y acetonitrilo y posterior condensación con el ácido 2,3-diaminobenzoico (Esquema III).

Esquema III



Reactivos: (a) $\text{Br}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}/\text{CH}_3\text{CN}, \text{Et}_3\text{N}$; (b) ácido 2,3-diaminobenzoico/HCl, Δ .

Las arilpiperazinas no comerciales se han obtenido según los métodos que se describen en la literatura: Glennon, R. A.; Slusher, R. M.; Lyon, R. A.; Titeler, M.; McKenney, J. D. *J. Med. Chem.* **1986**, 29, 2375; van Wijngaarden, I.; Kruse, C. G.; van der Heyden, J. A. M.; Tulp, M. T. M. *J. Med. Chem.* **1988**, 31, 1934.

Modo de realización de la invención

Ejemplo 1

Acido 2-[[4-(*o*-metoxifenil)piperazin-1-il]metil]-4-bencimidazolcarboxílico, 1b

(a) Acido 2-clorometil-4-bencimidazolcarboxílico.

Una disolución de 2.0 g del ácido 2-hidroximetil-4-bencimidazolcarboxílico en 45 mL de cloruro de tionilo se calienta a 80°C durante 2 horas (c.c.f.). Tras enfriar, el cloruro de tionilo se elimina a presión reducida y el exceso se elimina mediante cuatro co-distilaciones sucesivas con tolueno. A continuación, el residuo se disuelve en 20 mL de ácido clorhídrico diluido y se calienta a reflujo durante 15 minutos. Tras eliminar el disolvente a presión reducida se obtienen 2.0 g (95 %) del ácido 2-clorometil-4-bencimidazolcarboxílico. P.f. $232-234^\circ\text{C}$ (metanol/éter etílico).

(b) Acido 2-[[4-(*o*-metoxifenil)piperazin-1-il]metil]-4-bencimidazolcarboxílico.

A una suspensión de 0.74 g del ácido 2-clorometil-4-bencimidazolcarboxílico, 0.96 g de 1-(*o*-metoxifenil)piperazina y 6 mL de acetonitrilo, se le añade 1.1 mL de trietilamina, y la mezcla de reacción se calienta a 60°C durante 20-24 horas (c.c.f.). Tras enfriar, se elimina el disolvente a presión reducida, el residuo se diluye en agua y se extrae con cloruro de metileno (3 x 30 mL). A continuación, los extractos orgánicos se secan sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se elimina a presión reducida, obteniéndose un sólido que se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloruro de metileno/metanol/amoniaco) obteniéndose 0.72 g (66 %) del ácido 2-[[4-(*o*-metoxifenil)piperazin-1-il]metil]-4-bencimidazolcarboxílico. P.f. $186-187^\circ\text{C}$ (metanol/éter etílico).

De forma análoga se prepararon los siguientes compuestos:

Acido 2-[[4-(*p*-fenilpiperazin-1-il)metil]-4-bencimidazolcarboxílico. P.f. $272-273^\circ\text{C}$ (metanol/éter etílico), 1a.

Acido 2-[[4-(*o*-etoxifenil)piperazin-1-il]metil]-4-bencimidazolcarboxílico. P.f. $145-147^\circ\text{C}$ (metanol/éter etílico), 1c.

Acido 2-[[4-(*m*-clorofenil)piperazin-1-il]metil]-4-bencimidazolcarboxílico. P.f. $247-248^\circ\text{C}$ (metanol/éter etílico), 1d.

Acido 2-[[4-(*m*-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-il]metil]-4-bencimidazolcarboxílico. P.f. $263-264^\circ\text{C}$ (metanol), 1e.

Acido 2-[[4-(1-naftil)piperazin-1-il]metil]-4-bencimidazolcarboxílico. P.f. $236-238^\circ\text{C}$ (metanol), 1f.

Acido 2-[[4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxan-5-il)piperazin-1-il]metil]-4-bencimidazolcarboxílico. P.f. 186-187°C (etanol/éter etílico), 1g.

Ejemplo 2

5 *Acido 2-[4-[4-(*o*-metoxifenil)piperazin-1-il]butil]-4-bencimidazolcarboxílico, 1h*

(a) *Acido δ-[4-(*o*-metoxifenil)piperazin-1-il]valérico.*

10 A una suspensión de 5,3 g del ácido δ-bromovalérico, 9,4 g de 1-(*o*-metoxifenil)piperazina y 62 mL de acetonitrilo, se le añade 10,9 mL de trietilamina, y la mezcla de reacción se calienta a 60°C durante 26 horas (c.c.f.). Tras enfriar, se elimina el disolvente a presión reducida, el residuo se diluye en agua y se extrae con cloruro de metileno (3 x 200 mL). A continuación, los extractos orgánicos se secan sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se elimina a presión reducida, obteniéndose un sólido que se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloruro de metileno/metanol/amoniaco) obteniéndose 1,8 g (21%) del ácido δ-[4-(*o*-metoxifenil)piperazin-1-il]valérico. P.f. 134-136°C (metanol/éter etílico).

(b) *Acido 2-[4-[4-(*o*-metoxifenil)piperazin-1-il]butil]-4-bencimidazolcarboxílico.*

20 Una disolución de 0,62 g del ácido δ-[4-(*o*-metoxifenil)piperazin-1-il]valérico, 0,48 g del ácido 2,3-diaminobenzoico en 6 mL de ácido clorhídrico 4 N se refluje durante 6 horas (c.c.f.). Tras enfriar a temperatura ambiente, se adicionan 25 mL de bicarbonato sódico al 10% y la fase acuosa se extrae con cloroformo (3 x 50 mL). Los extractos orgánicos se secan sobre sulfato sódico, el disolvente se elimina a presión reducida y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/etanol/amoniaco) aislándose 0,21 g (24%) del ácido 2-[4-[4-(*o*-metoxifenil)piperazin-1-il]butil]-4-bencimidazolcarboxílico. P.f. 105-107°C (cloroformo/éter etílico).

Ejemplo 3

30 *N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-2-[[4-(*o*-metoxifenil)piperazin-1-il]metil]-4-bencimidazolcarboxamida, 1b*

A una disolución de 0,91 g de 1b en *N,N*-dimetilformamida anhidra (2,5 mL), en atmósfera de nitrógeno, se le añaden 0,40 g de 1,1'-carbonyldiimidazol y la disolución resultante se calienta a 40°C durante 1 hora. A continuación se añade gota a gota, una disolución de 0,47 g de (±)-3-aminoquinuclidina y 0,38 g de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno en *N,N*-dimetilformamida (5 mL). La mezcla de reacción se calienta a 50°C durante 20-24 horas en atmósfera de nitrógeno. El disolvente se evapora a presión reducida y el aceite resultante se disuelve en 25 mL de cloroformo, se lava con 10 mL de agua y posteriormente con 10 mL de carbonato potásico acuoso al 20%. Los extractos orgánicos se secan sobre Na₂SO₄, el disolvente se elimina a presión reducida, y el residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (cloruro de metileno/etanol/amoniaco), aislándose 0,75 g (64%) de 1b. P.f. 122-123°C (acetona).

De forma análoga se prepararon los siguientes compuestos:

45 *N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-2-[[4-fenilpiperazin-1-il]metil]-4-bencimidazolcarboxamida. P.f. 146-147°C (cloroformo/éter etílico), 1a.*

*N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-2-[[4-(*o*-etoxifenil)piperazin-1-il]metil]-4-bencimidazolcarboxamida. P.f. 143-144°C (cloroformo/acetato de etilo), 1c.*

50 *N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-2-[[4-(*m*-clorofenil)piperazin-1-il]metil]-4-bencimidazolcarboxamida. P.f. 182-183°C (acetona), 1d.*

*N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-2-[[4-(*m*-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-il]metil]-4-bencimidazolcarboxamida. P.f. 173-175°C (cloroformo), 1e.*

55 *N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-2-[[4-(1-naftil)piperazin-1-il]metil]-4-bencimidazolcarboxamida. P.f. 215-217°C (cloroformo), 1f.*

N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-2-[[4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxan-5-il)piperazin-1-il]metil]-4-bencimidazolcarboxamida. P.f. 196-197°C (cloroformo/acetato de etilo), 1g.

60 *N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-2-[4-[4-(*o*-metoxifenil)piperazin-1-il]butil]-4-bencimidazolcarboxamida. P.f. 81-83°C (cloroformoléter etílico), 1h.*

Ejemplo 4

Constantes de afinidad (K_i) por el receptor serotoninérgico 5-HT_{1A}

5 Las afinidades de algunos de los compuestos de estructura general I por el receptor serotoninérgico 5-HT_{1A} en membranas de corteza cerebral de rata, *in vitro*, se determinaron mediante técnicas de desplazamiento de radioligandos utilizando [³H]-8-OH-DPAT [8-hidroxi-2-(dipropilamino)tetralina] como ligando selectivo.

10 Procedimiento

Los animales de experimentación, ratas albinas machos (*Rattus norvegicus albinus*), raza Sprague-Dawley, con un peso aproximado de 200 g, son sacrificadas por decapitación. Los cerebros se extirpan rápidamente y se congelan en nitrógeno líquido. El tejido se guarda a -80°C hasta el momento de su
15 utilización.

Se ha seguido el procedimiento de Clark, R. D. *et al.*, *J. Med. Chem.* 1990, 33, 633, que se describe a continuación.

20 La corteza cerebral se homogeneiza en 10 volúmenes de tampón Tris-HCl 50 mM, pH 7,7 a 4°C y se centrifuga a 28000 g durante 15 min a 4°C. El sobrenadante se desprecia y el sedimento resuspendido se incuba a 37°C durante 10 min. Las membranas se centrifugan nuevamente y el sedimento se resuspende en 10 volúmenes de tampón Tris-HCl con MgSO₄ 5 mM y EDTA 0,5 mM (pH 7,4 a 25°C). Fracciones de membrana de 100 µl de la suspensión final de las membranas (5 mg/mL de proteína) se incuban durante
25 15 min a 37°C con [³H]-8-OH-DPAT 0,6 nM, en presencia o ausencia de un intervalo de concentraciones (10⁻⁵-10⁻¹⁰ M) del compuesto objeto de estudio en un volumen final de 1,1 mL de tampón Tris-HCl 50 mM con clonidina 10 nM y prazosin 30 nM pH 7,4. La unión no específica se determina con serotonina 10 µM. Los ligandos radiactivos unidos se separan de los libres por filtración a vacío sobre filtros Whatman GF/C lavados dos veces con 4 ml de tampón Tris-HCl 50 mM, pH 7,4 a 4°C. Se adicionan 4 mL de
30 líquido de centelleo (EcoLite) y se mide la radiactividad unida a las membranas mediante espectrometría de centelleo líquido.

En el caso de compuestos activos (aquellos cuya inhibición es >55% a la concentración de 10⁻⁶ M), su CI₅₀ se ha determinado mediante regresión no lineal de la curva de desplazamiento obtenido para 6 concentraciones diferentes del compuesto (10⁻⁵-10⁻¹⁰ M), utilizando la ecuación %UE = 100(1 - C^b)/(CI₅₀^b + C^b). La conversión de CI₅₀ a K_i se ha llevado a cabo con la ecuación K_i = CI₅₀/(1 + L/K_D) (Cheng, Y. C.; Prusoff, W. H. *Biochem. Pharmacol.* 1973, 22, 3099), donde L es la concentración de radioligando y K_D su constante de disociación.

40 Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 1.

Ejemplo 5

Constantes de afinidad (K_i) por el receptor serotoninérgico 5-HT₃

45 Las afinidades de algunos de los compuestos de estructura general I por el receptor serotoninérgico 5-HT₃ en membranas de corteza cerebral de rata, *in vitro*, se determinaron mediante técnicas de desplazamiento de radioligandos utilizando [³H]LY 278584 ([³H]-1-metil- N-(endo-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1 H-3-indazolcarboxamida) como ligando selectivo.

50 Procedimiento

Para la obtención de los cerebros de rata se procede de igual modo a como se ha descrito para el receptor 5-HT_{1A}.

55 Se ha seguido el procedimiento de Wong, D. T. *et al.*, *Eur. J. Pharmacol.* 1989, 166, 107, que se describe a continuación.

60 La corteza cerebral se homogeneiza en 9 volúmenes de sacarosa 0,32 M y se centrifuga a 1000 g durante 10 min, a 4°C. El sedimento se lava dos veces por resuspensión en 60 volúmenes de tampón Tris-HO 50 mM, pH 7,4 a 4°C. Después del segundo lavado el sedimento resuspendido se incuba a 37°C durante 10 min. Las membranas se centrifugan nuevamente en las mismas condiciones y el sedimento se resuspende

en 2,75 volúmenes de tampón de incubación, compuesto por Tris-HCl 50 mM, pargilina 10 μ M, ácido ascórbico 0,6 mM y CaCl_2 5 mM (pH 7,4 a 25°C). Fracciones de 100 μ L (aproximadamente 2 mg/mL de proteína) de la suspensión final de las membranas se incuban durante 30 min a 25°C con [^3H]LY 278584 0,7 nM, en presencia o ausencia de un intervalo de concentraciones (10^{-5} - 10^{-10} M) del compuesto objeto de estudio en un volumen final de 2 mL de tampón de incubación. La unión inespecífica se determina con 5-HT 10 μ M. Los ligandos radiactivos unidos se separan de los libres por filtración a vacío sobre filtros Whatman GF/C lavados dos veces con 4 mL de tampón Tris-HCl 50 mM pH 7,4 a 4°C. Se adicionan 4 mL de líquido de centelleo (EcoLite) y se mide la radiactividad unida a las membranas mediante espectrometría de centelleo líquido.

En el caso de compuestos activos (aquéllos cuya inhibición es $>55\%$ a la concentración de 10^{-6} ID, su CI_{50} se ha determinado de igual modo a como se ha descrito para el receptor 5-HT $_{1A}$.

Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 1.

TABLA 1

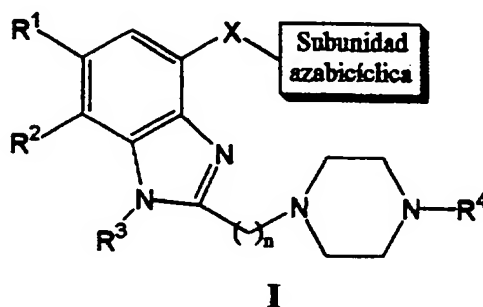
Datos de afinidad^a de los compuestos I

Compuesto	K_i \forall E.E. (nM)	
	5-HT $_3$	5-HT $_{1A}$
Ia	23.1 ± 1.5	>10000
Ib	10.3 ± 1.1	$150 \forall 33$
Ic	27.2 ± 0.9	18.0 ± 1.7
Id	18.3 ± 0.4	>10000
Ie	23.9 ± 2.9	>10000
If	$24.4 \forall 0.5$	$467 \forall 14$
Ig	32.5 ± 5.3	>1000
Ih	17.6 ± 0.1	6.7 ± 0.6

^a Los datos representan el valor medio de K_i y su error estándar de dos a cuatro experimentos realizados por triplicado.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula general I o sales aceptables farmacéuticamente.



20 en la que: X es un grupo amido, tioamido, éster, cetona, hidroximetilo; R¹ es hidrógeno, halógeno, alquilo, alcoxi; R² es hidrógeno, nitro, amino; R³ es hidrógeno, alquilo; R⁴ es alquilo, arilo, heteroarilo; n es igual a 1-4; y la subunidad azabicclica es azabicclico[x.y.z]alquilo.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, donde X es un grupo amido; R¹, R² y R³ son hidrógenos; R⁴ es fenilo, *o*-metoxifenilo, *o*-etoxifenilo, *m*-clorofenilo, *m*-trifluorometilfenilo, naftilo o benzodioxanilo; n es 1; y la subunidad azabicclica es 1-azabicclico[2.2.2]oct-3-ilo.

25 3. Un compuesto según la reivindicación 1, donde X es un grupo éster. R¹, R² y R³ son hidrógenos; R⁴ es fenilo, *o*-metoxifenilo, *o*-etoxifenilo, *m*-clorofenilo, *m*-trifluorometilfenilo, naftilo o benzodioxanilo; n es 1; y la subunidad azabicclica es 1-azabicclico[2.2.2]oct-3-ilo.

30 4. Un compuesto según la reivindicación 1, donde X es un grupo tioamido; R¹, R² y R³ son hidrógenos; R⁴ es fenilo, *o*-metoxifenilo, *o*-etoxifenilo, *m*-clorofenilo, *m*-trifluorometilfenilo, naftilo o benzodioxanilo; n es 1; y la subunidad azabicclica es 1-azabicclico[2.2.2]oct-3-ilo.

35 5. Un compuesto según la reivindicación 1, donde X es un grupo carbonilo; R¹, R² y R³ son hidrógenos; R⁴ es fenilo, *o*-metoxifenilo, *o*-etoxifenilo, *m*-clorofenilo, *m*-trifluorometilfenilo, naftilo o benzodioxanilo; n es 1; y la subunidad azabicclica es 1-azabicclico[2.2.2]oct-3-ilo.

40 6. Un compuesto según la reivindicación 1, donde X es un grupo hidroximetilo; R¹, R² y R³ son hidrógenos; R⁴ es fenilo, *o*-metoxifenilo, *o*-etoxifenilo, *m*-clorofenilo, *m*-trifluorometilfenilo, naftilo o benzodioxanilo; n es 1; y la subunidad azabicclica es 1-azabicclico[2.2.2]oct-3-ilo.

7. Un compuesto según la reivindicación 1, donde X es un grupo amido; R¹, R² y R³ son hidrógenos; R⁴ es *o*-metoxifenilo; n es 4; y la subunidad azabicclica es 1-azabicclico[2.2.2]oct-3-ilo.

45 8. Un procedimiento para la obtención de compuestos de fórmula general I caracterizado por la reacción de los ácidos carboxílicos 1 con la (±)-3-aminoquinclidina en presencia de 1,1'-carbonyldiimidazol (CDI) y 1,8-diazabicclico[5.4.0]undec-7-eno (DBU) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (DMF) como disolvente.

50 9. Un procedimiento para la obtención de los ácidos bencimidazolcarboxílicos 1 (n=1) por reacción del correspondiente hidroximetilderivado 2 con cloruro de tionilo, seguido de hidrólisis ácida y posterior tratamiento con la piperazina correspondiente, en presencia de trietilamina y acetonitrilo, como disolvente.

55 10. Un procedimiento para la obtención de los ácidos bencimidazolcarboxílicos 1 (n=2-4) por reacción de la piperazina convenientemente sustituida con el ácido halogenado correspondiente, en presencia de trietilamina y acetonitrilo y posterior condensación con el ácido 2,3-diaminobenzoico.

11. Compuestos de estructura general I para su utilización como fármacos.

60 12. Utilización de los compuestos de fórmula general I para la preparación de un fármaco destinado al tratamiento de trastornos del sistema nervioso central.



INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤ Int. Cl.⁷: C07D 451/04, 235/14, A61K 31/46, 31/4184, A61P 25/00

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	WO 9735860 A (UNIV. COMPLUTENSE DE MADRID) 02.10.1997, todo el documento.	1-8,11
A	WO 9606846 A (UNIV. COMPLUTENSE DE MADRID) 07.03.1996, todo el documento.	1-8,11
A	EP 628549 A (FABRICA ESPAÑOLA DE PRODUCTOS QUIMICOS Y FARMACEUTICOS, S.A.) 14.12.1994, todo el documento.	1-10
A	ES 2094690 A (UNIV. COMPLUTENSE DE MADRID) 16.01.1997, todo el documento.	1-10
A	WO 9824771 A (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO) 11.06.1998, compuestos con RN 208774-04-3, RN 208772-69-4, RN 208771-87-3, RN 208769-14-6.	1-11

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

☒ para todas las reivindicaciones

☐ para las reivindicaciones n.º:

Fecha de realización del informe
01.03.2001

Examinador
E. Albarrán Gómez

Página
1/1